

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

N° 886

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André, José RAMANGALAHY

Né le 3 mai 1933, à Tananarive (Madagascar)

Présentée et soutenue publiquement le

196

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES
DE LA D-THYROXINE

Président : M. GILBERT DREYFUS, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1964

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André, José RAMANGALAHY

Né le 3 mai 1933, à Tananarive (Madagascar)

Présentée et soutenue publiquement le

196

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES DE LA D-THYROXINE

Président : M. GILBERT DREYFUS, Professeur

IMPRIMERIE

R. FOULON & C^{ie}

29, RUE DEPARCIEUX, 29

PARIS — 1964

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AJAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BÉNARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRÉ (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART-D'ALLAINES (F. DE), GENNES (L. DE), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LÉVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIÉDELIEVRE (R.), QUÉNU (J.), RICHT (C.), SENÈQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN : Gaston CORDIER,

1^{er} ASSESSEUR : Daniel BARGETON — 2^e ASSESSEUR : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
	DOGNON (A.)
	DJOURNO (A.)
Cancérologie méd. et soc.	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et méd. préven.	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)

	MM.
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathol. et thérap. générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
	PARROT (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)

Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

Cliniques :

— carcinologique chirurg. (Necker)	REDON (H.)
— cardiol. (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— chirurgicales : <i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.); - <i>Cochin</i> : LEGER (L.); - <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.); - <i>Pitié</i> : CORDIER (G.); - <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.); - <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.); - <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	DUBOST (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	MATHEY (J.)
— endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)

Cliniques :

— Génétique médicale (En- fants-Malades)	LAMY (M.)
— gynécologique (Broca).	HUGUIER (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
— malad. metab. (Necker)	HAMBURGER (J.)
— maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)



liniques :	MM.	Cliniques :	MM.
médicales : Broussais : MILLIEZ (P.), LENÈGRE (J.); - Cochin : BROUET (G.); - Hôtel-Dieu : BARIÉTY (M.); - Lariboisière : SÈZE (S. DE); - Pitié : DREYFUS (G.); - Saint-Antoine : KOURILSKY (R.), BOUDIN (G.).		— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul) N...	
d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..	DEBRAY (Ch.)	— pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)	— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . . .	MICHAUX (L.)
médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)	— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..	COSTE (F.)
médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)	— stomato. (Salpêtrière) .	DECHAUME (M.)
neuro-chirurgie (Pitié) .	DAVID (M.)	— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	ROUX (M.)
neurolog. (Salpêtrière) .	GARCIN (R.)	— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
obstétricales : Baudelocque : LACOMME (M.); - Foch (Suresnes) : MERGER (R.).		— toxicologique	GAULTIER (M.)
obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	VARANGOT (J.)	— urologique (Cochin) .	ABOULKER (P.)
ophtalmol. (Hôtel-Dieu) .	RENARD (G.)	— chirurg. orthopédique et traumatologique ..	PADOVANI (P.)
» (Cochin) ..	OFFRET (G.)	Séméiologie médicale . .	DOMART (A.)
oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)	Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
		Séméiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R.)
		Clinique urolog. (Necker)	COUVELAIRE (R.)
		Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance (Trousseau)	N...

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)	Médecine : AZERAD (E.); BOUR (H.); LAMBLING (A.); LHERMITTE (F.); PEQUIGNOT (H.); PERRAULT (M.); SIGUIER (F.); WORMS (R.).
maladies infectieuses . .	BASTIN (R.)	Rhumatologie
Oto-Rhino-Laryngologie .	MADURO (R.)	DELBARRE (F.)
pneumo-Phtisiologie . . .	KREIS (B.)	

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

anatomie : MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.); GILLOT (C.); HUREAU (J.).	Hématologie : MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).
anatomie pathologique : Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.) pr. s. ch. MM. ABELANET (R.); CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch.; NEZELOFF (Ch.); ORCEL (L.); PAILLAS (J.).	Histologie : MM. COUJARD (R.), p. s. ch.; DA LAGE; MAROIS (M.); RACADOT (J.); SCHRAMM (B.).
anesthésiologie : Mme DU BOUCHET; MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).	Hydrologie : MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).
bactériologie : MM. BARBIER (P.); pr. s. ch.; CHRISTOL (D.); DAGUET (G.); LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).	Hygiène : MM. BLANCHER (G.); CORRE-HURST (Mme L.); ROUSSEL (A.); SAPIN-JALOUSTRE (H.).
biochimie médicale : MM. BAULIEU (Et.), m. conf.; BOURILLON (R.); CARTIER (P.), pr. s. ch.; CORNILLON (P.); DREYFUS (J.-Cl.); GONNARD (P.); JÉROME (H.); KRUH (J.); LEGRAND (J.-Cl.); NORDMANN (J.).	Maladies infectieuses : MM. DUPONT (V.); LISSAC (J.); RAPIN (M.).
biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. PLAS (F.).	Maladies métaboliques : MM. ANTOINE (B.); CROSNIER (J.); RICHTER (G.); SEBAOLIN (J.).
biologie médicale : MM. BENHAMOU (J.-P.); BOIVIN (P.); HARTMANN (L.), pr. s. ch.	Médecine légale : MM. BOURGUIGNON (A.); FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HADENGUE (A.).
cancerologie : MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.); MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).	Médecine du Travail : M. ALBAHARY (C.).
cardiologie : M. HATT (P.-Y.).	Neuro-chirurgie : M. PERTUISSET (B.).
dermato-Syphiligraphie : MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.); HEWITT (J.); TOURAINE (R.).	Neuro-Psychiatrie : MM. CAMBIER (J.); CATHALA (H.); ESCOUROLLE (R.); GAUTIER (J.-Cl.); LAPRESLE (J.); LEREBoullet (J.); PICHOT (P.); TARDIEU (G.).
Electro-Radiologie : MM. HEITZ (F.), m. conf.; LEDOUX-LEBARD (G.).	Obstétrique : MM. GRANJON (A.); HERVET (E.); LE LORIER (G.); LÉVY (J.); LEWIN (D.); MUSSET (R.); ROBÉY (M.); SENEZE (J.); SUREAU (C.); TCHOBROUTSKY (M ^{me} C.); THOYER-ROZAT (J.).
embryologie : M. ROUX (Ch.).	Ophtalmologie : M ^{mes} AUVERT (B.); FONTAINE (M.); MM. BRÉGAT (P.); DUBOIS (A.); SARAUX (H.).
	Orthopédie : MM. DUPARC (J.); MAURER (P.); MEARY (R.); POSTEL (M.); RAMADIER (J.).
	Oto-Rhino-Laryngologie : MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.); SERGENT (H.).

Parasitologie : MM. GOLVAN (Y.); HO THI SANG (Mlle); LAPIERRE (J.)

Pathologie chirurgicale : MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); BLONDEAU (Ph.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DAUTRY (P.); DEMIRLEAU; DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GALEY (J.-J.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. de); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MAILLARD (J.-N.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); PRÉ-MONT (M.); ROBERT (H.); THOMERET (G.); VAYSSÉ (J.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale : MM. BERTHAUD (P.); COTTENOT (Fr.); LÉPER (J.), *pr. s. ch.*; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); PAUPE (J.-R.)

Pathologie médicale : MM. ACAR (J.); AUQUIER (L.); AUSSANNAIRE (M.); BEAUMONT (J.-L.); BERNIER (J.-J.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y.); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CANIVET (J.); CARLOTTI (J.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); CLOAREC (M.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); DEBRAY (J.); ÉTIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); FUNCK-BRENTANO (J.-L.); GRIVAUX (M.); HAZARD (J.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAGRUE (G.); LESOBRE (R.); LEVEQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NENNA (A.); NICK (J.); POULET (J.); ROYER (P.); TCHERDAKOFF (Ph.); THIBAUT (Ph.); TOURNEUR (R.); VILLIAUMEY (J.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. ALAGILLE (D.); ALISON (J.); CANLORBE (P.); GORIN (R.); LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); LESTRADET (H.); MALLET (R.); MANDE (R.); MINKOWSKY (A.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); REY (J.); RIBIERRE (M.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.);

Pharmacologie : MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie : MM. BARRES (G.); DURAND (J.); GIRARD (Fr.), *m. conf.*; HUGELIN (A.); LAURENT (D.); SCHERRER (J.), *pr. s. ch.*; VASSEUR (B.).

Physique médicale : MM. CHANTEUR (J.); COURSA-GET (J.); GREMY (F.), *m. conf.*; MILHAUD (G.); PAGÈS (J.-Cl.); PELLERIN (P.); ROUCAYROL (J.-C.), *pr. s. ch.*; TUBIANA (M.), *m. conf.*

Pneumo-phthisiologie : MM. DECROIX (G.); ISRAEL (L.); MEYER (A.); RENAULT (P.); SORS (Ch.).

Psychiatrie infantile : MM. DENIKER (P.); DUCHE (D.); FLAVIGNY (H.).

Radiologie médicale : MM. DUBOST (J.); LEFEBVRE (J.); MICHEL (J.-R.).

Rhumatologie : M. MASSIAS (P.).

Stomatologie : MM. CAUHEPE (J.); CERNEA (P.); CHAPUT (Mme A.), *m. c. agr.*; CREPY (Cl.); FLEURY (R.); GRELLET (M.).

Thérapeutique : MM. CHASSAGNE (P.); FOUET (P.); LABET (R.); MARCHE (J.).

Urologie : MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale : M. VERNE (J.-M.).

Clin. médic. : MM. RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale : MM. GRASSET (J.); MAYER (M.); MORIN (P.).

Clinique ophtalmologique : M. DESVIGNES (P.).

Clinique pédiatrique et puéri. : M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. HALDIROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.)

Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).

Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conser-

vateur du Musée d'Histoire de la Médecine :

M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.).

Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.); Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE ET MES BEAUX-PARENTS

A MA FEMME

A MES FILLES

A MES FRÈRES ET SŒURS

A TOUTE MA FAMILLE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT DREYFUS

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital de La Pitié
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le très grand honneur de
présider cette thèse.*

Hommage respectueux.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR YVES BARRÉ

Ancien Chef de Clinique à la Faculté
Médecin de l'Hôpital de Versailles

*Qui nous a inspiré le sujet et guidé de
ses précieux conseils.*

*Témoignage de respectueuse reconnais-
sance.*

A NOTRE MAÎTRE

Monsieur le Docteur YVES BARRIS

Professeur de Clinique à l'École de Médecine de Tananarive

A NOS MAÎTRES

DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX DE PARIS

ET DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE TANANARIVE

INTRODUCTION

L'action des hormones thyroïdiennes sur le cholestérol sérique a été connue depuis longtemps ; mais leur utilisation dans les nombreuses affections qui s'accompagnent biologiquement de surcharges lipidiques a été jusqu'alors limitée par les effets indésirables, aussi bien du côté de l'action proprement hormonale que du côté métabolique.

Notre attention a été retenue par un dérivé synthétique nouveau — la D-thyroxine ou tétra-iodo-thyronine dextrogyre ou encore la « DT4 » — qui présente par rapport à son isomère lévogyre — la « LT4 » — des propriétés particulières.

En effet, la DT4 :

- perd une forte partie de ses propriétés hormonales et ne bloque pas la T.S.H. ;
- conserve des propriétés métaboliques avec une action plus marquée sur les lipides, même en dehors du myxœdème ou de l'hypothyroïdie.

La très faible action thyroxinique classique sur le poids et la nervosité permet d'utiliser des doses de 4 et 6 mg par jour et c'est l'étude de ce médicament nouveau que nous relaterons.

Nos lectures ont montré que, biologiquement, la DT4 possédait une action franche et favorable sur les surcharges lipidiques du sérum humain.

L'application du médicament dans 25 observations recueillies dans le Service du Docteur Y. BARRÉ a conduit à des conclusions du même ordre et a permis de dégager une hiérarchie d'indications.

On pourra lire que :

- l'hyperlipémie essentielle et familiale, même sans xanthome, n'est que modérément influencée ;

- l'athérome franc, même avec une coronarite discrète, tolère la DT4 moyennant une manipulation très prudente du médicament et peut être valablement amélioré ;
 - l'hyperlipémie et l'hypercholestérolémie communes sont favorablement influencées ;
 - cet état compliquant un diabète nous a paru réagir encore mieux à la DT4 et nous tenterons d'en discuter les facteurs.
-

HISTORIQUE

Depuis 1950, l'hypercholestérolémie n'a cessé d'être un problème d'actualités, aussi bien pour le grand public que pour le monde scientifique : les chercheurs amènent tous les jours à la disposition des cliniciens un produit nouveau à la pharmacopée déjà grande des médicaments plus ou moins efficaces dans la réduction de l'hypercholestérolémie et de ses nombreuses manifestations cliniques.

En effet, nous avons vu apparaître dans la pratique tout un arsenal de médicaments, parfois secondairement abandonnés, soit à cause d'une efficacité incertaine, soit en raison d'effets indésirables ou néfastes aux doses utilisables.

Nous citerons à titre d'exemples :

- les sitostérols, d'action variable malgré une assez bonne tolérance (SHIPLEY et al. ; LEVERE et al.);
- l'acide nicotinique qui, pour être efficace, nécessite des doses élevées aux risques de « side-effects » non moins gênants pour les malades (« flush », prurit, irritation gastrique...);
- l'héparine dont le mécanisme reste encore mal élucidé ;
- puis, de nombreux autres produits comme les œstrogènes, les stéroïdes, le triparanol, la pyridoxine et même la néomycine dont les indications ne se dégagent pas toujours avec netteté, mais bien qu'ayant parfois une valable efficacité, n'ont pas, pour la plupart, gardé plus longtemps leur vogue ;
- enfin, d'un autre côté, partant des notions acquises depuis fort longtemps sur l'amélioration du taux de cholestérol sanguin chez les malades ayant reçu un traitement par l'hormone thyroïdienne, les chercheurs ont pu étudier des séries de dérivés synthétiques dont l'action hormonale a pu être dissociée de l'action sur le métabolisme général. Parmi ces produits, la D-thyroxine s'est révélée par des propriétés tout particulières, car non seulement elle a perdu une forte partie de ses pro-

priétés hormonales, mais, tout en gardant des propriétés métaboliques, ces dernières ont un potentiel plus marqué sur les lipides (C. MOSES).

De nombreux travaux ont été déjà publiés sur l'application pratique de la D-thyroxine, et notre étude consistera à en fournir un résumé et à développer nos propres observations et les remarques qu'elles nous ont inspirées.

ETUDE CLINIQUE

Nos observations portent sur :

- des malades présentant une hypercholestérolémie ou une hyperlipémie et répondant au cadre des athéromateux modérés ;
- des malades classables dans le groupe des hyperlipémies familiales plus ou moins malignes ;
- des malades présentant des dystonies digestives et supportant mal la thyroxine ;
- à titre d'essai accidentel, une malade porteuse d'un goitre probablement dû à une hypersécrétion de T.S.H. et chez laquelle nous avons cherché une freination de cette hormone avec la D-thyroxine ;
- par analogie, nous avons tenté un traitement de cataracte dite endocrinienne, comparable aux cataractes hypothyroïdiennes.

* *

• OBS. N° 1 : *Madame Br...*, cinquante-neuf ans

Cette malade que nous suivons de façon très irrégulière accusait, en mars 1962, des vertiges vrais la prenant plutôt le matin de façon irrégulière et avec une sensation de latéropulsion vers la gauche.

Ces vertiges existaient depuis six mois environ et s'accompagnaient de quelques céphalées surtout occipitales, relativement modérées et non systématiquement concomitantes du vertige lui-même.

L'ensemble de l'examen somatique et neurologique était pourtant négatif et on trouvait en particulier un cœur normal, une tension artérielle à 16-9,5 sans précaution particulière, une épreuve normale des bras tendus et l'absence de tout signe vestibulaire clinique. Par ailleurs, le poids de 63 kg correspondait à une taille de 1,62 m, mais on obtenait la notion d'une réaction de Burstein assez élevée à 52° Vernes.

En l'absence de toute autre notion et en particulier de phénomène plus spécifiquement ménopausique, il a été donné à la malade, pendant une période de cinquante jours, 2 comprimés par jour de D-thyroxine, soit 4 mg par jour, et on apprenait au bout de deux mois que la réaction de Burstein était biologiquement améliorée, atteignant 36° Vernes, et surtout que les céphalées d'une part, et les vertiges d'autre part, s'étaient sensiblement améliorés; plus précisément, les céphalées n'étaient plus que sporadiques et les vertiges étaient accidentels, soit un ou deux par quinzaine et particulièrement courts.

La DT4 a été ici donnée en l'absence de toute autre médication et il semble bien qu'elle ait amélioré les signes fonctionnels comme le taux des β -lipides.

• OBS. N° 2 : *Monsieur Roger L...*, né en 1905

Ce malade est suivi en consultation depuis février 1956, car il présente un diabète héréditaire mais d'apparition récente.

En dehors de ce diabète qui sera tenu en respect par un régime approprié et des antidiabétiques *per os*, on pourra suivre régulièrement, chez ce sujet de cinquante ans, l'évolution des lipides et du cholestérol.

Celui-ci est à 3,68 g/l en avril 1956, à 3,35 en février 1957 et sera surtout suivi par la suite par la réaction de Burstein.

En décembre 1959, celle-ci donne 47° Vernes et les lipides totaux sont à 9,25 g/l.

Quelques médications réputées lipotropes sont mises en œuvre successivement, mais en novembre 1960, le Burstein atteint encore 69° Vernes, en juillet 1961, 60°V, et en janvier 1962, 56°V.

Le 3 mai, on note un taux de lipides totaux à 12,5, et on prescrit 2, puis 3 comprimés de D-thyroxine (1 comprimé = 2 mg) par jour.

Le 17 juillet 1962, les lipides totaux sont à 4 g/l et la réaction de Burstein à 20°, ce qui n'avait jamais pu être obtenu précédemment.

Le 23 octobre 1962, le cholestérol total était à 1,92, les lipides totaux stabilisés à 4,1 g/l et le Burstein à 22°.

Le malade déclarait se trouver bien à tous points de vue avec 2 comprimés *per os* de DT4. Il signale pourtant quelques palpitations le soir, de sorte qu'il lui est désormais conseillé de ramener la dose à 1 comprimé de médicament.

Sous cette dose, le 11 avril 1963, la réaction de Burstein restait à 29°, tandis que le diabète continuait d'autre part d'être contrôlé par les médications buccales.

• OBS. N° 3 : *Monsieur Jean L...*, quarante-sept ans

Ce malade nous a été adressé pour des céphalées en rapport avec une certaine arthrose cervicale compliquée de cellulite locale, et on trouve chez lui, en septembre 1959, un cholestérol à 3 g/l; en janvier 1960, un cholestérol à 2,80, et à 3,55 en mai 1962.

Il est donné à ce moment de la DT4 à raison de 4 mg par jour et, en fin juillet 1962, on observe un cholestérol à 2,50 g/l avec, sur le plan fonctionnel, une amélioration sensible de l'état de l'intéressé.

La DT4 peut donc ici être considérée comme très favorable et on doit signaler que, antérieurement, il avait été donné des médications thyroïdiennes à des doses évidemment moindres que celles qui correspondent à 4 mg de thyroxine. Ces médications s'étaient montrées inefficaces, tant au point de vue fonctionnel qu'au point de vue biologique.

• OBS. N° 4 : *Monsieur S...*, trente-quatre ans

Présente une hyperlipémie précoce et probablement familiale, puisque le père et le frère aîné sont décédés avant trente-cinq ans.

Les signes cliniques sont particulièrement légers et il n'est pas mis en évidence ni d'hypothyroïdie, ni de stigmate rétinien ou rénal important ; mais le cholestérol sanguin par la méthode de Burstein donnant les lipoprotéines sera de 4,90, 6,45, 5,30 et 5,10, le 13 novembre 1961.

A ce moment, est donnée de la DT4 à raison de 4 mg pendant trois mois, et un nouveau contrôle ne sera fait qu'en mai 1962. A ce moment, le cholestérol par la méthode de Burstein est de 6 g et les lipides qui étaient à 14,5 sont à 13,2, de sorte que ces deux modifications inverses des chiffres ne peuvent être considérées comme significatives et il faut admettre que la DT4 n'a pas eu d'effet sur cette hyperlipémie précoce.

Le malade sera perdu de vue ultérieurement pendant un certain temps et, confirmant l'extrême gravité de sa maladie, une mort subite viendra clore l'évolution en février 1963.

• OBS. N° 5 : *Monsieur Jean L...*, cinquante-six ans

Ce malade est connu de nous depuis décembre 1960. Il s'agit chez lui d'une hyperlipémie familiale que l'on retrouve en particulier chez le frère de l'intéressé, quoique celui-ci n'accepte pas de se soumettre à des investigations plus précises.

L'hyperlipémie a déjà entraîné un remarquable infarctus myocardique à l'occasion d'une typhoïde à l'âge de trente-deux ans, avec régression complète, à la guérison de la fièvre, des signes cliniques et électriques que nous aurons bien entendu à nouveau vérifiés.

Les lipides de l'intéressé (qui n'accuse présentement aucun signe fonctionnel) seront à 32 g/l le 8 décembre 1960, 43 g le 19 juin 1961, 39,5 g le 29 septembre 1961, tandis que respectivement le cholestérol total atteindra 3,91, 5,14 et 4,08 g/l.

Le 16 novembre 1961, il est tenté chez ce malade un traitement à la DT4 dont il devra prendre 4, puis 6 mg par jour jusqu'au 30 janvier 1962. A cette date, on relève un taux de lipides de 22,5 et un cholestérol total à 3,40. Le

3 avril 1962, après cessation de la médication, le taux des lipides est encore à 21,6 et le taux du cholestérol à 3,60.

Il semble ici que la DT4 a peut-être eu une action biologique sur les lipides et le taux du cholestérol, mais les variations de chiffres sont aussi imputables pour une certaine part à un régime alimentaire mieux suivi dans la période récente entre novembre 1961 et avril 1962, de sorte qu'il est légitime de considérer que l'action de la DT4 a été modérée, ainsi d'ailleurs que celle de tous les autres lipotropes qui ont été essayés chez ce malade.

On sait, dans de tels cas, l'importance des variations spontanées qui rendent un peu sceptiques sur l'action des médicaments et nous pensons que, dans cette observation particulière, la DT4 a joué un rôle adjuvant non négligeable, mais n'a pas eu une action spectaculaire sur le taux de la lipémie et sur la maladie hyperlipémique elle-même.

• OBS. N° 6 : *Madame Edith F...*, quarante-six ans

Est porteuse d'une cirrhose dite de Mac Mahon avec hyperlipidémie importante.

Cette cirrhose, qui entraîne un prurit particulièrement pénible, a déjà conduit à l'usage de multiples médicaments, parmi lesquels tous les corticoïdes ne sont pratiquement pas supportés et parmi lesquels les médications lipotropes ont été dans la règle mal acceptées ou inutiles.

Une intervention particulière de sympathectomie péri-artère-hépatique a été faite en 1960 et a obtenu une régression sensible du volume du foie, ainsi que du prurit, mais sans modifier bien entendu les signes biologiques de la maladie. La malade est d'autre part très difficile à suivre par suite d'un psychisme particulier qui lui fait craindre le séjour hospitalier, mais il a été possible par deux fois de la traiter à la DT4 avec les effets suivants :

Le 15 janvier 1962 et le 26 février 1962, on trouvait un cholestérol total à 3,40 et 3,30 ; une réaction de Burstein à 48°, puis 54°, et des lipides totaux à 16,5 le 26 février. A partir de cette date et jusqu'au 19 mars, on donne 4 mg de DT4 et, à l'issue de cette courte période, on obtient un cholestérol à 2,55 et un Burstein à 59°, les lipides n'étant pas modifiés à 16 g.

Au cours d'une autre période où tous les contrôles n'ont pu être pratiqués du fait de la sortie prématurée de la malade, on observait un passage de la réaction de Burstein de 54°V à 43°V pour un traitement assez régulier d'un mois.

Il a été remis des comprimés à la malade pour qu'ils puissent être utilisés à domicile, mais divers épisodes de santé ont chaque fois conduit à une fâcheuse interruption de cette thérapeutique et de nouveaux dosages n'ont pu être pratiqués.

Dans cette maladie très particulière de cirrhose hyperlipémique dite de Mac Mahon, la DT4 a réduit de façon temporaire le cholestérol d'une façon qui paraît bien authentique, mais sans que le groupe des lipides et des β -lipides, en particulier, paraisse avoir été entamé.

• OBS. N° 7 : *Monsieur Fernand A...*, trente-sept ans

Ce malade nous a été adressé, en mars 1962, pour des phénomènes migraineux caractérisés par des douleurs héli-crâniennes sans signes oculaires et quelques nausées chez un malade considéré comme para-diabétique.

L'examen somatique montrait, chez ce sujet, un foie de dimension normale, une corpulence convenable, un point douloureux pré-cervical gauche assez net et un état pratiquement normal de tout l'examen général.

Le para-diabète lui-même se traduisait seulement par une survenue fortuite de glycosurie à un examen systématique et par une épreuve d'hyperglycémie provoquée élevée à 1,78 g/l.

Il était pourtant indubitable que les surcharges lipidiques qui allaient être constatées étaient en rapport avec ce para-diabète. On trouvait en effet, en mars 1962, une réaction de Burstein à 90°V et un cholestérol à 3,08 g/l.

Des investigations supplémentaires ont été menées à ce moment du fait de l'impression clinique d'un hypométabolisme, mais des tests iodés très précis n'ont pas mis en évidence de ralentissement de la captation glandulaire en iode. Du mois de mars au mois de mai 1962, il a été donné à ce malade un régime et quelques médications mineures qui le stabilisaient à un test de Burstein à 66°V le 14 mai 1962, et un cholestérol à 3,12 g/l.

A ce moment, furent remis des comprimés de DT4 pour être absorbés à raison de 4 mg par jour et, le 4 juillet 1962, les nouveaux dosages sanguins donnaient un cholestérol à 1,65 et une réaction de Burstein à la limite normale, soit 39° Vernes.

Parallèlement, au point de vue clinique, le malade reconnaissait une certaine amélioration de l'état général, mais le caractère variable de ses propres troubles fonctionnels ne permet pas de juger très formellement de l'effet clinique du médicament.

Par contre, il est très légitime de retenir à son actif une réduction très nette des β -lipides mesurés au Burstein et du cholestérol total revenu à un chiffre normal bas.

• OBS. N° 8 : *Madame Jeanne L...*, née en 1903

Cette malade présente une histoire complexe avec des phénomènes tétaniques qui paraissent indiscutables et existaient depuis l'année 1946.

Elle accuse d'autre part des céphalées qui existaient depuis une intervention faite dans l'oreille à type d'évidement pétro-mastoïdien gauche. Elle a d'autre part une assez grande fréquence d'épistaxis imputée à une tension variable et parfois élevée.

L'hospitalisation a été décidée à l'occasion d'une crise tétanique particulièrement intense sans hypocalcémie, puisque le chiffre obtenu avant tout traitement est d'un calcium sanguin à 108 mg/l.

De nombreuses considérations conduisent à interpréter ces accidents tétaniques comme des équivalents migraineux avec la céphalée et les points cervicaux qui l'accompagnent, et à chercher une solution dans le large cadre de cette maladie et aussi dans l'hypercholestérolémie (3,15 g/l), un certain degré de déficit thyroïdien se trouvant souvent associé à un état spasmodique et la correction du premier donnant assez fréquemment une amélioration du second.

Il est donc donné pendant le séjour hospitalier de la malade qui durera du 18 avril au 22 mars 1962, de la DT4 à raison de 6 mg par jour. Parallèlement, des médications stabilisant du calcium (tachystérol) et des ultra-sons cervicaux suivant une technique personnelle à notre maître seront mis en œuvre.

Quoi qu'il en soit, au jour de la sortie, le 22 mai 1962, le cholestérol était à 1,65 g/l, de sorte que la DT4 apparaît en l'occurrence comme la seule drogue administrée à l'hôpital et susceptible d'avoir influé sur le taux du cholestérol.

On notera, d'autre part, que les céphalées ont diminué et qu'aucun accès tétanique ne s'est produit, mais il est légitime de penser que le repos et les ultra-sons ont été plus efficaces sur ces derniers phénomènes.

• OBS. N° 9 : *Madame G...*, quarante-deux ans

Cette malade est porteuse d'une hernie hiatale reconnue en 1961 et peut-être d'une lithiase biliaire sur laquelle des doutes sont conservés.

Après quatre grossesses, la malade est venue consulter pour des douleurs de l'épigastre et de la poitrine qui conduisent à la mise en évidence d'une hernie hiatale fonctionnelle importante à la radio.

On connaît un taux d'hypercholestérolémie de 2,93 chez l'intéressée en 1960, et pendant l'hospitalisation de décembre 1961, on relève encore le chiffre de 2,45.

De la DT4 est donc donnée à la dose de 6 mg pendant trois semaines, semblant légèrement influencer sur la courbe du pouls à la fin de l'hospitalisation, puisque celui-ci était de 80 et paraît atteindre 90 en moyenne à la mi-janvier. A ce moment, le nouveau contrôle du cholestérol sanguin donne 2,04.

Ultérieurement, on apprendra que l'action de la DT4 n'a pas été sensible sur le tonus des piliers du diaphragme, comme cela s'observe avec la thyroxine lévo-gyre classique, et il ressort seulement que ce médicament a réduit le cholestérol sanguin de 2,45 à 2,04. Après cessation du médicament, le 10 mai 1962, le cholestérol est revenu à 2,30.

• OBS. N° 10 : *Monsieur Bo...*, âgé de trente-huit ans

Présente déjà des troubles d'athérome avec une légère hyperlipémie précoce.

On lui trouve en effet, le 22 juin 1962, des lipides à 8,50, un cholestérol à 3,15, une réaction de Burstein à 68°V.

Sous le régime alimentaire, il est donné 4 mg de DT4 et, le 25 juillet 1962, les chiffres obtenus sont respectivement de 7 g de lipides, 2,55 de cholestérol et 49°V à la réaction de Burstein.

Parallèlement, le poids a diminué de 3 kg, bien que le malade affirme à nouveau avoir suivi le même régime.

La DT4 a joué ici un rôle thérapeutique indiscutable sur l'ensemble des lipides sanguins.

• OBS. N° 11 : *Madame K...*

Cette malade de cinquante-neuf ans a été hospitalisée à l'occasion d'une douteuse intoxication par l'oxyde de carbone, le 25 décembre 1961, et elle présentait alors une céphalée, un élément dysarthrique modéré et aucune perte de connaissance, un cœur rapide et une tension à 19-12. Il n'y avait pas au point de vue neurologique de signe méningé, ni de localisation, les réflexes étaient vifs et symétriques. Les examens biologiques de routine donnaient chez elle une urée à 0,40, une glycémie à 1,05, des lipides à 30°V à la réaction de Burstein, mais un cholestérol à 2,85 g/l. Le lendemain, la poussée tensionnelle était jugulée par le repos et la tension sera en moyenne pendant l'hospitalisation à 13-8.

Pendant cette hospitalisation de quinze jours, il est donné à la malade 3 comprimés par jour de DT4, soit 6 mg, et on constate que la courbe du pouls n'a nullement été modifiée par cette médication, puisque d'une moyenne de 86 dans les premiers jours, il est descendu à une moyenne de 80 lors de la sortie. A ce moment, le taux du cholestérol était à 1,75.

La malade a été revue à la consultation hospitalière le 11 janvier, puis le 22 mars 1962, et il semble qu'une récupération neurologique de la dysarthrie ait été obtenu de façon complète, tandis que la malade ne se plaignait plus que de dorsalgies basses sans rapport ni avec son état vasculaire, ni avec la possible intoxication oxycarbonée qui avait motivé l'hospitalisation. Biologiquement, il semble que la forte dose de DT4 administrée ait réduit très sensiblement et rapidement le taux de cholestérol de l'intéressée.

• OBS. N° 12 : *Madame Antoinette L...*, soixante-huit ans

Cette malade est venue nous consulter à l'occasion d'une dystonie du cardia qui donnait chez elle des reflux digestifs œsophagiens assez pénibles.

L'analyse générale de son état conduisait à constater une hypercholestérolémie modéré à 3,25, le 1^{er} décembre 1961, avec des β -lipides caractérisés à la réaction de Burstein par 40° Vernes.

Il n'existait pas chez cette malade d'hypométabolisme franc et nous avons tenté dans son cas l'usage de DT4 (2 comprimés par jour, soit 4 mg) pendant

six semaines environ. Le 15 janvier 1962, la malade ne reconnaissait pas de franche amélioration de son état digestif et le dosage du cholestérol était encore à 3,30 g.

Il semble qu'il s'agisse ici d'un échec clinique et biologique, mais aussi, selon notre impression, d'une observance assez peu stricte du régime et de la médication qui lui avaient été conseillés.

Quoi qu'il en soit, la DT4 n'a pas objectivement ici modifié le taux du cholestérol total.

• OBS. N° 13 : *Monsieur S...*, quarante-cinq ans en 1959

Est atteint de hernie hiatale assez bien supportée et paraît hypothyroïdien.

Il en présente surtout les stigmates biologiques d'une surcharge lipidique intense non réductible par la triiodothyronine et qui, de 1960 à fin 1961, seront pour le cholestérol 3,90, 4,90, 3,66, 3,50, 4,20 pour être encore à 3,98 le 7 juin 1962.

Pendant ces différentes étapes, de nombreuses médications lipotropes ont été utilisées sans succès apparent et, le 7 juin 1962, il est donné 3 comprimés par jour de DT4 avec nouveaux contrôles le 18 juin 1962.

A cette date, le cholestérol est à 3,56 et cette baisse peut être mise à l'actif du médicament, mais ne peut être considérée comme franchement significative.

Chez ce malade, la drogue a été bien supportée, mais il paraît s'agir d'une hyperlipémie essentielle sérieuse et pratiquement rebelle à la plupart des drogues actuellement connues.

• OBS. N° 14 : *Monsieur L...*, cinquante-trois ans

Ce malade est suivi par nous depuis 1959, car il présente des phénomènes gastriques importants en rapport avec une gastrite radiologiquement intense, un état colique radiologiquement normal malgré de nombreuses douleurs abdominales alléguées et réalise donc un tableau difficilement réductible de dystonie digestive générale.

Ce tableau s'appuie sur un ensemble biologique assez fâcheux, puisque le cholestérol que nous suivrons régulièrement en même temps que les lipides donnera les chiffres suivants :

22 février 1960 : cholestérol : 3,30 ; lipides : 9,20.

26 juin 1960 : cholestérol : 4,46 ; lipides : 11,1.

10 juillet 1960 : cholestérol : 3,3.

2 juin 1961 : cholestérol : 3,7.

7 août 1961 : cholestérol : 5.

14 janvier 1962 : cholestérol : 3,82 ; lipides : 10,2.

A partir de cette date, il est donné au malade 2 comprimés par jour de DT4 qui seront effectivement absorbés jusqu'au 13 avril 1962. A ce moment, on trouve encore un cholestérol à 3,97 et des lipides à 10,36.

Par la suite, on obtiendra encore des chiffres de 3,88, 3,85, 3,70, de sorte que l'on peut dire que la DT4, pas plus d'ailleurs que les très nombreuses autres médications tentées chez ce malade, n'a pu influencer de façon significative sur le taux du cholestérol et de ses lipides.

Du point de vue digestif, l'état fonctionnel sera d'ailleurs variable et non valablement influencé ni par les médications sédatives, ni par les médications toniques de la musculature lisse.

Cette observation de surcharge lipidique constitutionnelle non familiale, sans xanthome et sans substrat hépatique ou général valable, ne montre pas que la DT4 ait eu dans ce cas particulier d'activité significative.

• OBS. N° 15 : *Monsieur B...*, soixante-dix ans

Il s'agit d'un sujet âgé et amputé d'une jambe vers l'âge de quarante-cinq ans pour une cause accidentelle.

Il présente un diabète récent bien toléré, non acido-cétosique jugulé par régime comportant environ 140 g d'hydrates de carbone, un taux de graisses alimentaires de l'ordre de 40 à 60 g par jour et une médication antidiabétique orale à la dose de 1 à 2 comprimés par jour.

A ce régime, et sous ce traitement, les glycémies sont stabilisées entre 1,15 et 1,32.

On trouve pourtant chez ce malade un certain degré de sclérose vasculaire et une rétinite modérée ; le 9 janvier 1963, on relève un taux de cholestérol de 2,45 et une réaction de Burstein à 45° V. et, sur ces données, on lui prescrit 2 comprimés par jour de DT4.

Le 1^{er} février 1963, soit au bout de quatre semaines, la réaction de Burstein était à 28° V. et le cholestérol total à 2,37.

Cliniquement les troubles étant peu manifestes, il ne pouvait être noté d'amélioration bien franche et la vue ne semble pas avoir été significativement modifiée.

Dans cette observation, il s'agit donc d'une surcharge lipidique modérée chez un diabétique récent, mais chez un sujet assez âgé avec un effet valable sur la réaction de Burstein et plus modéré sur le taux du cholestérol lui-même.

• OBS. N° 16 : *Madame B...*, cinquante-cinq ans

Cette malade raconte une histoire génitale et sensorielle assez pénible puisque à l'occasion de céphalées prémenstruelles intenses, elle a subi à l'âge de trente-huit ans une radiothérapie ovarienne dans le dessein d'interrompre son cycle.

L'effet sur le cycle a été obtenu mais les céphalées sont malheureusement devenues régulières.

A l'âge de cinquante-deux ans, une thrombose de l'artère centrale de la rétine du côté gauche et deux ans plus tard, soit en 1961 une intervention chirurgicale pratiquée sur l'œil droit à l'occasion d'un glaucome sont à noter chez cette malade.

Au point de vue digestif, des brûlures œsophagiennes existent surtout le jour et à l'antéflexion du tronc depuis de nombreux mois et vont se traduire radiologiquement par l'existence d'une hernie diaphragmatique.

On sait enfin qu'en octobre 1962, la détermination du métabolisme basal dans d'excellentes conditions a donné un chiffre à -20% .

Mais la prescription de thyrothérapie n'a pu être supportée par la malade.

Biologiquement, en dehors de cet hypométabolisme, on sait qu'en août 1961 le cholestérol était à 3,90 ; qu'en avril 1962, il était à 3,92 ; en septembre 1962 à 4 g ; que les lipides étaient à 7,65 dont 30 % d'alpha le 19 mai 1962 et enfin, la vitesse de sédimentation est systématiquement élevée bien qu'aucune explication clinique ou biologique ne puisse être apportée à ce fait.

Le 26 janvier 1963, il est remis à la malade 2 comprimés par jour de DT4 en lui recommandant de maintenir le même régime alimentaire et la même activité et en lui donnant en plus au point de vue digestif une préparation orale d'acétylcholine.

Le 27 février 1963, la malade enregistrait pour la première fois un cholestérol à 2,75 et le 2 avril 1963, un taux de 2,35.

Sur le plan digestif, une légère amélioration était obtenue de sorte que l'on peut se demander si la D-Thyroxine n'a pas eu un effet atténué mais valable avec tolérance meilleure que celui qui aurait pu être réalisé par l'administration de Thyroxine lévogyre ou d'hormone thyroïdienne.

De toute façon, sur le plan biologique, il est indéniable que le cholestérol plafonné autour de 4 g/l a été très valablement influencé par le médicament.

• OBS. N° 17 : *Monsieur D...*, né en 1890

Nous connaissons et suivons très irrégulièrement ce malade depuis 1955.

Il accusait accidentellement des phénomènes d'asthénie, de céphalées, d'insomnie, de gastralgies, et même de quelques troubles de l'élocution qui ne pouvaient pourtant pas être classés dans un trouble aphasique. Certaines vérifications radiologiques avaient montré une inflammation du bulbe duodénal sans ulcère, sans hernie diaphragmatique et sans reflux et des contrôles biologiques donnaient en 1955 une uricémie à 84 mg/l, une glycémie normale, une urée à 0,30 et une cholestérolémie à 2,58.

En 1959, l'uricémie était à 58 mg, le cholestérol à 2,80, et l'urée sanguine toujours normale. Un traitement lipocaïque avait à nouveau été mis en œuvre sans résultat patent.

En 1962, le malade accusait deux brefs épisodes légers mais pénibles de douleur thoracique augmentant ou survenant à l'effort et qui devaient être classés dans le groupe des accidents coronariens mineurs.

A ce moment, le cholestérol était à 2,86, et les lipoprotéines dosées par la méthode de Burstein donnaient 5,40.

En octobre 1962, devant l'échec des médications diverses tant vasodilatatrices que lipotropes, on remettait au malade des comprimés de DT4 en lui recommandant d'en prendre très progressivement des doses de 1, puis 2, puis 4 mg par jour.

Le 11 décembre, après six semaines de traitement, le malade n'accusait plus, dans une lettre précise qu'il nous adressait, que de très légères sensations d'engourdissement du bras gauche pendant la première quinzaine de décembre.

En mars 1963, il écrivait enfin que tout phénomène douloureux ou engoissant avait disparu chez lui et qu'il était absolument débarrassé des irradiations douloureuses dans le bras gauche.

Ceci avait été obtenu malgré des voyages assez fatigants d'une quinzaine de jours et comportant des parcours d'avion importants. Le malade ajoutait qu'il nous apporte ainsi « un témoignage très satisfaisant en ce qui concerne le médicament » et qu'il est un peu surpris d'être libéré de toute servitude en cette matière.

Malgré notre demande, un contrôle biologique n'a été fait qu'un mois plus tard après arrêt du traitement et il donnait à nouveau un taux de cholestérol à 2,85 et des lipides à 8 g dont 6,10 en β -lipides.

Il est impossible de savoir si le taux du cholestérol avait valablement baissé pendant le traitement ou si l'usage de la DT4 avait eu un effet purement clinique sur l'athérome coronarien sans retentissement biologique.

Quoi qu'il en soit, il est remarquable de souligner que malgré les phénomènes qualifiés par le cardiologue de « système vasculaire fragile », aucun incident du rythme cardiaque ne s'est produit sous l'influence de la D-thyroxine.

• OBS. N° 18 : *Mademoiselle J...*, vingt ans

Cette malade a été admise dans notre service, envoyée par un Confrère pour un goître volumineux sans signe de compression.

Ce goître était pratiquement euthyroïdien et les examens au 20 novembre 1961 donnaient un cholestérol de 2,10, des lipides à 18° V. en bêta, une urée à 0,37, une sécrétion surrénale convenable et métabolisme basal normal à +6 %.

Seule une courbe d'hyperglycémie provoquée au Nelson était relativement basse et pouvait traduire un léger déficit métabolique général.

A titre d'essai et pour ne pas utiliser des doses importantes de thyroxine active avec ses effets métaboliques, il a été donné à la jeune fille 2 comprimés de DT4 dans le but d'étudier la possibilité de freination de T.S.H. réputée faible de ce médicament.

Aucune donnée biologique n'a pu être obtenue ultérieurement mais nous avons pu savoir par le Confrère qui nous avait adressé la jeune fille que le périmètre cervical avait diminué notablement d'un bon centimètre au bout d'un mois de médication.

• OBS. N° 19 : *Madame B...*

Nous rapportons l'observation succincte de cette malade qui nous a très vivement intéressée car il s'agit d'une dame née en 1902 qui a présenté en 1957 des crises comitiales inexplicables puis en 1959 des troubles gastriques francs finalement rattachés à une hernie hiatale.

L'exploration clinique et instrumentale déclenchée à partir de cette hernie de l'hiatus œsophagien mettait en évidence un hypométabolisme à —30 % et conduisait à une thyrothérapie.

Dans les suites, cette thyrothérapie avait relativement peu amélioré l'état digestif mais avait été interrompue devant l'apparition d'un syndrome pyramidal déficitaire droit.

A ce degré de l'évolution clinique, on mettait en évidence une accélération considérable de la vitesse de sédimentation et l'existence d'une petite éruption sur le nez conduisait à une biopsie et au diagnostic de lupus érythémateux.

Dans une troisième période de la maladie, le lupus érythémateux était donc traité par des dérivés cortisoniques, l'hormone thyroïdienne et de la mytélase, bientôt cessées pour être remplacés par des dérivés quinidiques.

Au cours de l'année 1961, le Confrère qui nous avait adressé cette malade et qui la voyait en province signalait l'apparition d'un syndrome myasthénique qu'il n'a pas été possible d'étudier comparativement au syndrome hypothyroïdien ou hypométabolique de la malade.

Quoi qu'il en soit, ce Confrère avait donné de la Prostigmine en même temps que les dérivés cortisoniques qui étaient espacés quant à leur quantité et leur fréquence, mais Madame B... accusait à nouveau des troubles gastriques et du reflux.

Lorsque nous avons revu cette malade en septembre 1962, le syndrome myasthénique avait disparu, la vitesse de sédimentation était sub-normale mais une certaine gastralgie subsistait et nous avons essayé chez elle la DT4.

Un mois plus tard, une lettre de l'entourage nous apprenait que les choses allaient franchement mieux et depuis lors, nous sommes sollicités tous les deux mois d'un envoi de DT4 qui, à ce qu'on nous écrit, favorise très sensiblement le tonus gastrique et le tonus général et allierait parfaitement son action à la combinaison quinine-cortisone désormais très espacée.

Il n'est pas impossible que la D-thyroxine joue ici un rôle favorable sur le tonus des muscles diaphragmatiques et même gastriques, et on peut se demander si ce médicament n'agirait pas mieux sur les troubles périphériques des syndromes dits hypométaboliques encore si mal précisés actuellement.

• OBS. N° 20 : *Monsieur E... Ed... V...*

Ce malade est âgé de soixante ans et porteur d'un diabète découvert en 1963. Il s'agit d'un diabète familial héréditaire qui paraît bien équilibré par une médication sulfamidée bien que le poids ait franchement décru dans le courant de l'année 1962.

Du point de vue oculaire, le malade est myope et astigmatique et présente une amaurose incomplète à gauche avec, au fond d'œil, des signes très modérés de rétinopathie et des micro-anévrismes.

L'E.C.G. donne d'autre part sur un rythme lent, une sous-dénivellation de S.T. plus nette en deuxième et troisième dérivation. Les artères périphériques sont à peu près correctes, la tension artérielle est à 15/8, et la charge lipidique est importante avec un cholestérol à 4,20 g/l le 22 octobre 1962 et 2,80 le 13 mars 1963. Entre temps, a été essayée une médication lipotrope qui a entraîné une diarrhée et qui n'a pu être poursuivie.

Le 30 janvier, puis le 13 mars, le cholestérol étant respectivement à 2,90 et 2,80, tandis que la menace de rétinite restait importante, il est décidé de donner de la DT4 à la dose de 4 mg, en recommandant au malade de diminuer le nombre de comprimés en cas de palpitations.

Le 26 avril, le cholestérol se montre à 2,30 et la drogue paraît avoir été bien supportée. Par contre, le malade reste fatigué et accuse quelques signes du type spasmodique avec blépharospasme et crampes nocturnes.

On note seulement chez lui que la DT4 ne semble pas avoir agi cliniquement sur la vision, qu'elle a réduit le cholestérol de 2,80 à 2,30 et qu'elle a été supportée au point de vue cardiaque malgré une anomalie électrocardiographique.

• OBS. N° 21 : *Mademoiselle Bad...,* soixante-quatre ans

Cette malade nous est adressée en mars 1962 pour une cataracte bilatérale postérieure du type endocrinien connue depuis l'âge de cinquante-huit ans.

Cette cataracte laisse 7/10 à l'œil droit et 1-2/10 à l'œil gauche.

La recherche d'un diabète ou d'un paradiabète est entièrement négative, la calcémie est à 104 mg/l mais divers dosages du cholestérol sanguin ont donné des chiffres très modérément élevés : 2,30 ; 2,20 ; 2,75 et 2,15.

Sans idée préconçue dans le sens d'une maladie hyperlipémique et dans l'espoir de pouvoir donner une forte dose de thyroxine, il est remis à la malade 100 comprimés de DT4 qui seront malheureusement utilisés de façon irrégulière.

Quoi qu'il en soit, deux examens successifs du même ophtalmologiste nous apprennent qu'en novembre 1962 la situation oculaire est stationnaire ce qui est considéré par l'oculiste comme un résultat favorable.

Il est demandé à la malade de reprendre la cure de DT4 de façon plus régulière.

• OBS. N° 22 : *Madame T...*, cinquante-neuf ans

Cette malade est de famille médicale. Son histoire est marquée de la naissance d'une fille à vingt-sept ans avec hémorragie intestinale, d'un deuil d'un deuxième enfant à l'âge de vingt-neuf ans, puis à trente-deux ans d'une affaire pelvienne qui répondait histologiquement à un diverticule de Meckel, répondant lui-même à un schwannome.

Après cette affaire abdomino-pelvienne, une fille est née à l'âge de trente-quatre ans, puis une hystérectomie dut être pratiquée pour hémorragie fibromateuse à l'âge de cinquante-deux ans. A la suite de cette deuxième affaire chirurgicale, une phlébite gauche est survenue rapidement puis une nouvelle atteinte veineuse droite deux ans plus tard nécessitant des anticoagulants veineux et buccaux et l'usage de phényl-butazone.

Depuis cette époque, il existe chez notre malade un état d'anxiété assez légitime et de nombreuses périodes de « coups de pompe » avec bradycardie malgré une tension relativement régulière et une vie relativement sereine.

Notre malade est frileuse depuis assez longtemps, elle se sent mieux le matin que le soir, elle est discrètement cellulitique, digère bien, et n'accuse pas de véritable phénomène migraineux mais une sensation de céphalée occipitale sourde dite en casque.

La préoccupation essentielle vient de l'âge de cinquante-neuf ans et d'une surcharge cholestérolitique importante puisque tous les dosages pratiqués ont donné 3,20 g/l 2,95, et sous notre contrôle 3,36 par la méthode de Bloor tandis que les lipides se trouvaient à 11 g et la glycémie correcte à 0,96 g au Baudouin et 0,75 par la méthode de Nelson.

Dans ces conditions, il a été remis à la malade des flacons de DT4 en lui recommandant d'en prendre 2 comprimés par jour soit 4 mg.

La drogue a donc été prise depuis le 30 octobre 1962 et une lettre de l'intéressée (qui réside dans le Midi) nous apprend que la malade se trouve très bien depuis le traitement et qu'elle en redemande de la façon la plus pressante.

Il semblerait que l'intéressée soit débarrassée de ses céphalées, de ses états de coups de pompe et de frilosité, mais il n'a pas pu être obtenu de sa part de nouveaux dosages biologiques de sorte que l'amélioration qui paraît certaine, ne peut être appréciée que sur le plan clinique et fonctionnel.

• OBS. N° 23 : *Madame Ag...*

Il s'agit d'une malade d'origine orientale qui a fait brusquement une hémiplegie droite avec hémianopsie à l'âge de soixante-sept ans.

Dans le décours de cette maladie, l'apparition de fièvre et de phénomènes articulaires surprenants au membre inférieur gauche ont fait porter le diagnostic complémentaire d'hyperuricémie avec un corollaire thérapeutique favorable sous l'influence du colchique.

Depuis lors, il a pu être mis en évidence, d'une part, une tendance diabétique assez importante nécessitant un régime et une médication hypoglycémiante *per os*

et d'autre part, une hyperlipémie relativement modérée mais qui soulignait l'élément athéromateux de la maladie neurologique.

Différents dosages du cholestérol et des lipides totaux ont en effet donné 2,70 de cholestérol en octobre 1962, avec 50 % en β -lipides à la réaction de Burstein, puis 2,41 le 4 février 1962 après une tentative médicamenteuse qui paraissait inefficace.

A cette date, la réaction de Burstein donnait 39° V.

Il a été donc donné à l'intéressée 2 comprimés par jour de DT4 qui ont été pris à partir du 2 mars 1963.

Le 7 mai 1963, un nouveau dosage était pratiqué, donnant un taux de cholestérol à 2,92 soit une élévation de 0,51 et par contre un abaissement considérable de la réaction de Burstein qui n'était plus qu'à 10° V.

Si l'on apporte un crédit total à ces deux dosages, on reste surpris de leur discordance et de la réduction élective des β -lipides et on doit considérer que sur le plan biologique, l'efficacité de la DT4 n'est pas prouvée.

Du point de vue clinique, la situation était stable lors de la mise en œuvre du médicament et il n'est pas possible d'affirmer une modification significative de ce tableau clinique à l'examen ultérieur pratiqué le 18 mai 1963.

Dans cette maladie athéromateuse para-diabétique hyperlipidique et hyperuricémique, la DT4 n'a pas manifesté d'action objectivement valable.

• OBS. N° 24 : *Monsieur Bo...*, quarante-neuf ans

Ce malade a été suivi dans notre service en 1958, pour une cirrhose hypertrophique chez laquelle un régime puis un traitement ont obtenu une remarquable amélioration.

Le 30 janvier 1962, il nous est adressé pour amaigrissement de 12 kg en un an et troubles digestifs, à vrai dire, la situation ne paraît pas très inquiétante car l'adipose est encore suffisante et le foie est seulement hypertrophié sur son lobe gauche tandis qu'il n'existe ni ascite ni œdème.

Au cours du bilan hépatique qui est pratiqué, on constate que la prothrombine est strictement normale que les floculations sont un peu élevées, mais que le taux des lipides est surchargé avec 20 g de lipides totaux, 70° Burstein, contre un cholestérol sub-normal.

Du fait de la fatigue du sujet, on accepte l'idée d'une thérapeutique anti-athéromateuse ou lipotrope et plusieurs essais sont faits avec quelques médications et avec des résultats variables.

Le 6 décembre 1962, le cholestérol est à 3,20 g, les lipides à 17,6, la réaction de Burstein donne 74° V. et on met en œuvre un traitement à la DT4 à raison de 2 comprimés par jour soit 4 mg.

Le 21 février, on apprend que le traitement était suivi de façon discontinue mais le cholestérol est à 3,40 et les lipides à 15 g dont un Burstein à 45°, et on redonne du médicament qui sera pris jusqu'au 16 avril 1963 soit une cure

TABLEAU I

SEXE	AGE	D I A G N O S T I C	CHOLESTEROL TOTAL		
			Av. (g/l)	Ap. (g/l)	Ecart (g/l)
1 F	59	Vertiges - Latéropulsion			
2 M	58	Diabète familial, surch. lipid.	3,35	1,92	- 1,43 -
3 M	47	Athérome simple modéré	3,55	2,50	- 1,05 -
4 M	34	Hyperlipémie famil. maligne	moy. 5,44	6	+ 0,56 +
5 M	56	Hyperlipémie famil. Infarctus typhique (myocardique)	moy. 4,40	3,60	- 0,80 -
6 F	46	Cirrhose hyperlipémique de Mac-Nahon	3,37	2,55	- 0,80 -
7 M	37	Paradiabète; migraines; nausées; hypométabolisme	3,12	1,65	- 1,47 -
8 F	60	Tétanie pseudo-migraineuse	3,15	1,65	- 1,50 -
9 F	42	Hernie hiatale	2,45	2,04	- 0,41 -
10 M	38	Athérome précoce	3,15	2,55	- 0,60 -
11 F	59	CO légère accidentelle. HTA passagère. Dysarthrie	2,85	1,75	- 1,10 -
12 F	68	Dystonie du cardia. Reflux	3,25	3,30	+ 0,05 +
13 M	45	Hernie hiatale; hypothyroïdie clin.	4,03	3,56	- 0,47 -
14 M	53	Dolichocolon dystonique	moy. 3,33	3,97	+ 0,04 +
15 M	70	Diabète; rétinite modérée Athérome modéré	2,45	2,37	- 0,08 -
16 F	55	Ménopause artific. précoce. Hernie hiatale hypo MB, intol. thyrox.	moy. 3,94	2,35	- 1,59 -
17 M	72	Athérome coronarien discret mais douloureux	2,86	2,85	- 0,01 -
18 F	20	Goitre euthyroïd. post-puber. par hyper- TSH : essai de freination			
19 F	1	Lupus érythémat. Signes nerveux myasthénie; hernie hiatale			
20 M	60	Diabète familial. Rétinite ECG perturbé	moy. 2,85	2,30	- 0,55 -
21 F	64	Cataracte polaire postérieure type endocrinien			
22 F	59	Hystérect. pour fibrome. Vagotonie ++. Psychose du cholestérol	3,17		
23 F	67	Hémiplégie, paradiabète, hyperlipémie = uricémie - rhum. goutteux	moy. 2,55	2,92	+ 0,37 +
24 M	49	Cirrhose hypertroph. ancienne asthénie; troubles digestifs	3,40	2,40	- 1 -
25 M	57	Surmenage; athérome modéré	moy. 3,14	2,60	- 0,54 -

Abréviations : Av, Ap = avant, après D-Thyroxine ; % = par rapport

BETA-LIPIDES			LIPIDES TOTAUX				EFFET CLINIQUE
Ap.	Ecart		Av.	Ap.	Ecart		
(g/l)	(g/l)	(%)	(g/l)	(g/l)	(%)		
36	- 16	- 30,8					Fonctionnel = ++
20	- 40	- 66,7	12,5	4	- 8,5	- 68	Rares palpitations
			8				Bon
			14,5	13,2	- 1,3	- 9	Néant
			moy. 38	21	- 17		Pas de S.F.
59 43	+ 8 - 11	+ 13,7 - 20,4	16,5	16	- 0,5	- 3	Prurit amélioré
39	- 27	- 41					Assez bon
							Assez bon
							Tachycardie
48	- 20	- 29,4	8,5	7	- 1,5	- 2,92	Baisse de poids de 3 kg
							Pouls non modifié
							Néant
							Néant
			10,2	10,4	+ 0,2	+ 2	Néant
28	- 17	- 41,5					Bon état
			7,7				Etat digestif amélioré
							Nette amélioration de la douleur angineuse
							Diminution du goître
							Clinique digestif +
							Tolérance cardiaque parfaite
							Stabilisation ophtalmologique
							Grosse amélioration clinique
10	- 29	- 74,5					Néant
34	- 40	- 54	20	15	- 5	- 25	Amélioration fonctionnelle
			7,6				Bonne tolérance

initial; — = baisse; + = hausse; moy. = taux moyen.

régulière de deux mois. Le 18 avril, de nouveaux dosages donnent un taux de cholestérol à 2,40 et une réaction de Burstein de 34°.

On s'est assuré que le cœur était électriquement normal et qu'il ne s'est pas ressenti, quant à son rythme, de l'usage du médicament.

Du point de vue général, le malade se déclare satisfait et ses fonctions digestives ne prêtent pas à critique.

On lui redonne donc du médicament. À noter seulement que le poids qui était de 90 kg le 21 février 1963 est à 88 le 18 mai 1963.

Dans cette observation de cirrhose avec hyperlipémie de moyenne intensité, le cholestérol est passé de 3,40 à 2,40, et la réaction de Burstein a légèrement décru de 45 à 34°V.

Il est juste de souligner que d'autres médications s'étaient antérieurement montrées inefficaces.

• OBS. N° 25 : *Monsieur Charles M...*, cinquante-sept ans

Ce malade est vu le 9 novembre 1962 pour un contrôle général de santé. Ce sujet est relativement surmené, déclare s'alimenter modérément au restaurant et chez lui, accuse des antécédents digestifs, gastriques légers et sans organicité et se trouve fatigué tant au point de vue général qu'au point de vue sexuel.

L'examen clinique ne met chez lui en évidence qu'une très légère hépatomégalie ou plutôt un abaissement du foie portant surtout sur le lobe droit, une prostate bien souple et de dimension à peine supérieure à la normale, une tension artérielle à 18/9 et un poids de 73,500 kg, tandis que biologiquement on notera un cholestérol à 3,10 g/l et des lipides totaux à 7,60 le 14 novembre 1962. L'azotémie, la glycémie et l'uricémie étaient par contre très correctes.

Dans ces conditions, il est conseillé au malade de réduire son alimentation en hydrates de carbone pour lutter contre l'excédent de poids et il lui est donné de la DT4 dont il fera une première cure du 20 novembre 1962 au 15 janvier 1963 et une deuxième cure du 7 février au 21 mars 1963.

Le 22 janvier 1963, un contrôle biologique du cholestérol nous donne le chiffre de 2,85 et le 29 avril celui de 2,60.

Par ailleurs, le poids était le 18 mai de 69,5 kg et cette réduction pondérale ne semble pas avoir été obtenue par une diminution de la ration en matières grasses, le malade continuant d'absorber une quantité élevée de beurre et de fromage (correspondant à 40-60 g de graisse par jour) et il n'a pas modifié cette ration depuis novembre. La chute pondérale est bien due chez lui à la suppression presque complète du pain.

Au point de vue général, l'état est plutôt amélioré et le malade se déclare moins fatigué tandis qu'au point de vue génétique, il serait plus satisfait.

Dans l'ensemble, le passage du cholestérol total de 3,14 à 2,85 puis 2,60 nous paraît être significatif et véritablement imputable à la seule médication de la DT4.

Le Tableau I résume nos observations.

COMMENTAIRES

I. — SUR LE PLAN BIOLOGIQUE

A) CRITIQUE ET CHOIX DES TECHNIQUES DE DOSAGES LIPIDIQUES

Pour le dosage du cholestérol, de nombreuses variantes ont été citées, mais toutes dérivent des trois grands groupes suivants :

- a) Les méthodes qui se terminent par la réaction colorée de Lieberman.
- b) Les méthodes qui se terminent par la réaction colorée dérivée de la réaction de Salkowski, type Zlatkis.
- c) Les méthodes qui se terminent par la réaction utilisant le chlorure d'acétyle et chlorure de zinc, type Tchugaeff.

Les auteurs, cherchant à réunir dans leur technique les trois caractères — la plus grande fidélité, la spécificité et la simplicité — se heurtent dans leurs conclusions, si bien que suivant les techniques utilisées les chiffres obtenus présentent parfois des écarts non négligeables. Cela explique la difficulté de suivre les malades externes que l'on ne peut garder pour une cure de longue durée dans le même centre hospitalier avec sa méthode propre de dosage, et qui en ville changent aussi de laboratoire et souvent donc de méthodes.

Cependant, l'étude de la fraction β -lipidique par la méthode classique de Burstein à la dextrarine reste une méthode fidèle et intéressante, et on sait que la plupart des auteurs sont d'accord sur l'intérêt du dosage des β -lipoprotéines dans ces dyslipémies (travaux de M. DALLACCHIO et coll., J. COTTET, L.S. TARASOVA, R.L. SEARCY, R.G. CRAIG, BOYD et OLIVER, P.A. BASTENIE et coll. et autres).

B) RESULTATS BIOLOGIQUES

Pour des questions de commodités, nous avons restreint nos dosages :

- au cholestérol total ;

- aux β -lipides suivant la technique classique de Burstein à la dextrarine ;
- et aux lipides totaux.

Pour établir nos résultats biologiques, il nous est nécessaire de reprendre une classification un peu arbitraire des cas mentionnés ci-dessus de la façon suivante :

1) LES HYPERCHOLESTÉROLÉMIES COMMUNES

a) Cas avec diabète ou para-diabète

De ces cas, correspondant aux observations n^{os} 2, 7, 15, 20 et 23, nous relevons des baisses de cholestérol de — 1,43, — 1,47, — 0,08, — 0,55 et + 0,37 (+ = hausse), soit un abaissement moyen global de — 0,63 g/l correspondant à — 19,6 % du taux moyen initial.

Les réactions de Burstein sont encore plus significatives, car nous avons noté des réductions de — 66,7 %, — 41 %, — 41,5 % et — 53,8 %, soit une moyenne de — 50,3 % sur les taux initiaux.

De même, les lipides totaux comparés dans le cas n^o 2 sont passés de 12,5 à 4 g/l.

b) Des hypercholestérolémies sans diabète, correspondant aux cas n^{os} 1, 3, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 16, 22 et 25, nous relevons :

- une baisse valable du cholestérol dans 7 cas sur 11 ;
- et une inefficacité presque totale dans 2 cas, de sorte que la moyenne de baisse du cholestérol sous l'effet de la DT4 se situe à — 0,68 g/l, soit à — 20 % des taux initiaux ;
- deux réactions de Burstein seulement comparées donnent un abaissement moyen de — 29 % ;
- de même, deux lipidémies dosées avant et après traitement ne donnent qu'une modification très légère sur un chiffre total qui était d'ailleurs lui-même léger.

2) LES HYPERCHOLESTÉROLÉMIES FAMILIALES (obs. n^{os} 4 et 5)

Nous n'avons obtenu aucune amélioration biologique pour le cas n^o 4. Quant au cas n^o 5, qui correspond à une forme mixte d'hyperlipémie familiale avec infarctus myocardique typhique où la tolérance à l'hyperlipémie était beaucoup plus favorable et où il a pu être relevée une diminution du cholestérol de — 23,9 % et une réduction valable de — 44,7 % sur les lipides.

3) LES CIRRHOSSES AVEC HYPERLIPÉMIE CONCOMITANTE OU POST-CIRRHOTIQUE (*cas n^{os} 6 et 24*)

Dans le premier cas de cirrhose hyperlipémique avec anomalie canaliculaire congénitale de Mac Mahon, un abaissement significatif du cholestérol a été relevé.

Le second cas concerne une cirrhose où une hyperlipémie s'est manifestée secondairement et où les résultats biologiques ont été plus nets encore.

4) CARDIOPATHIES ANCIENNES OU RÉCENTES avec E.C.G. normal ou subnormal (*cas n^{os} 11, 17 et 20*)

Nous avons obtenu deux abaissements nets du cholestérol et un résultat négatif donnant un abaissement moyen de — 0,55, correspondant à — 19,6 % des taux initiaux.

5) DES OBSERVATIONS DIVERSES, dont les résultats ont été surtout cliniques

En reprenant les 25 cas dans leur ensemble, nous avons établi :

a) Que la D-thyroxine :

- abaisse le taux de cholestérol dans au moins 75 % des cas, avec une réduction moyenne de — 0,62 g/l, soit — 18,4 % des taux initiaux, tout en tenant compte des cas d'hyperlipémies familiales où les résultats ont été à peu près nuls ;
- agit beaucoup plus régulièrement sur les β -lipides et de façon encore plus nette avec une diminution moyenne de — 20°V, soit de — 36 % des taux avant traitement.

b) Que son action sur les lipidémies n'en est pas moins significative dans l'ensemble des 7 résultats où ce dosage a pu être pratiqué.

Des résultats analogues ont été trouvés par différents auteurs, et ce sont ces résultats que nous réunirons avec les nôtres dans le *Tableau II*.

II. — MODE D'ACTION

De notre étude, nous avons pu noter que la fraction lipidique la plus influencée par la DT4 concerne les β -lipides ; sur ce point, la plupart des auteurs sont d'accord (cf. ci-dessus). Quant aux autres

NOMS DES AUTEURS	Nombre de cas	REDUCTION PAR LA D-THIROXINE				Notes
		Cholestérol total (g/litre)	(% Tx. Init.)	R. de Burstein (% V.) (% Tx. Init.)	Lipidémie	
NOS RESULTATS	25	- 0,65	- 19 %	- 20°	abaissée	-
COHEN et BINDELGLASS	30		- 28,4 %		"	
CAMPBELL MOSES	32		- 20 %			
ELAINE FELDMAN et Collaborateurs	12		- 30 %	abaissée	abaissée	
BOYD et OLIVER	36		- 20 à - 36 %		"	
BASTENIE et Collaborateurs	10		- 25 à - 66 %		- 16 à - 62 %	
R. GILL et R. FRAZER	13	- 0,63	- 17,7 %			
F. de LOOSE et Collaborateurs	23		- 20 à - 30 %			
R. FRENCH et Collaborateurs	36	- 0,66	- 21,5 %			
SEARCY et Collaborateurs	18	abaissé		- 13 à - 37 %	abaissée	
WINTERS et SOLOFF			- 23 à - 27 %		"	
FROM HANSEN	38		- 25 %			
W.R. OWEN	41		- 21,5 %			
ENGELBERG		abaissé		- 24 %		Sf _O 0-12
JEFSON	19	- 0,70	- 21 %			
KAPPERT	22		- 29 %			
SCHNEEBERG et Collaborateurs	42	- 0,58	- 20 %		abaissée	
DIFAUULT et Collaborateurs	13	-	- 19 %		"	
B. STRISOWER		abaissé		- 28 %	"	Sf _O 0-20
A. LETAINE et Collaborateurs	30	- 0,60	- 20 %			

fractions, les avis sont partagés, surtout pour les triglycérides et les lipides plus lourds (S_{f_0} 12-400) qui sont peu ou pas modifiés suivant les auteurs.

Quant au mécanisme intime, nous nous bornerons aux données actuelles, d'ailleurs en majorité encore hypothétiques, et nous retiendrons que :

- la DT4 disparaît beaucoup plus vite que la LT4 de la circulation sanguine (A. LEMAIRE) et que son taux y est moins élevé, ainsi que dans les muscles et le cœur, et, nettement plus élevé dans le foie (A. THOMAS, GARETT et coll. et autres);
- elle n'agit pas par substitution, mais directement sur le métabolisme à tous les stades en accélérant le catabolisme lipidique, tout en n'empêchant pas la lipogénèse (LEMAIRE et coll. et autres).

Le lieu d'action serait au niveau du foie qui est ainsi stimulé par la DT4 pour accélérer le catabolisme oxydatif et l'excrétion du cholestérol et de ses produits de dégradation par la voie biliaire et dans les selles (HOOBLER et coll., R.J. GILL et R. FRAZER, LEMAIRE et coll. et al.).

III. — EFFET CLINIQUE

A) AMELIORATION CLINIQUE

L'amélioration clinique a été fréquente dans la plupart de nos observations où existaient des signes fonctionnels, et cela indépendamment de tout succès biologique ; nous retiendrons en particulier :

- le cas n° 8 où les accès de tétanie que nous avons qualifiée de pseudo-migraineuse, ne se sont pas reproduits au cours du traitement ;
- le cas n° 1 où des vertiges avec latéropulsion ont été franchement améliorés ;
- le cas n° 22 qui, malgré l'absence de contrôle, s'est senti nettement amélioré ;
- des céphalées ont été tantôt améliorées, tantôt non influencées par un traitement prolongé ;
- d'autres cas, correspondant à des troubles fort légers ou du type dystonique, ne pouvaient faire escompter d'effet clinique franc.

D'autre part, dans les hyperlipémies familiales où les résultats biologiques étaient sensiblement nuls, la DT4 n'a également donné aucun effet clinique, effet d'ailleurs difficile à apprécier en l'absence de signe fonctionnel et que l'on n'a jamais pu obtenir avec les autres médications lipotropes essayées.

Par ailleurs, chez le cas n° 5, aucun incident cardiaque ne s'est manifesté ; pour le cas n° 18, d'un goitre euthyroïdien, la DT4 a semblé jouer un rôle anti-T.S.H., mais il s'agissait là d'une observation unique qui ne pourrait être retenue comme significative — toutefois, un deuxième cas inédit de Y. BARRÉ donne un même résultat favorable.

De même, le cas n° 19, correspondant à un lupus érythémateux multi-symptomatique, a beaucoup attiré notre attention, car la DT4 administrée de façon quasi arbitraire était devenue un élément nécessaire à l'équilibre musculaire et général de l'intéressée sans qu'on puisse très précisément expliquer le mécanisme de son action, qui pourrait être une action métabolique sur la musculature lisse digestive ou une action *sympathicotonique*.

Enfin, l'observation n° 21, correspondant à une cataracte type endocrinien, chez laquelle l'oculiste a été heureusement surpris de la stabilisation observée pendant la prise du médicament.

Nous avons pensé que l'effet clinique de la DT4 pourrait :

- d'une part, être liée à la diminution des lipides, ainsi la disparition de quelques céphalées rebelles ;
- ou tirer parti d'un *effet sympathicotonique* (cas n° 5).

B) CAS PARTICULIER DU DIABETE

Nous avons réuni séparément les sujets diabétiques où l'amélioration des lipides étaient encore significativement favorable, et parallèlement où l'amélioration des signes cliniques, quand ils existaient, n'était pas négligeable malgré quelques effets indésirables faits de rares palpitations transitoires et qui n'ont d'ailleurs pas empêché la poursuite du traitement.

Nous avons pensé que l'origine de cette plus grande efficacité pouvait être due :

- soit à l'âge des sujets que nous avons cru proportionnellement moins élevé chez les diabétiques pour une même surcharge lipidique ;
- soit à un aspect différent de l'athérome qui serait chez eux plus labile.

En fait, dans nos observations, l'âge ne semble pas être un facteur particulier dans ces cas, car le calcul nous a donné un âge moyen de cinquante-huit ans chez nos diabétiques contre cinquante-trois ans pour les non-diabétiques.

Nous retiendrons donc plutôt notre deuxième hypothèse, car :

- d'une part, chez les diabétiques, il semble que c'est la fraction β -lipidique qui est le plus souvent altérée (R.L. SEARCY, R.G. CRAIG, GIDDINGS et L.M. BERGQUIST);
- et, d'autre part, il est communément admis que ni l'hypercholestérolémie ni l'hyperlipémie ne constituent les seuls facteurs de l'athérome.

Signalons enfin que le contrôle du diabète chez ces malades n'a pas été influencé par la DT4 dans un sens défavorable; d'autres études publiées par SEARCY et collaborateurs, STARR et autres, aboutissent à des résultats analogues.

IV. — TOLERANCE DE LA D-THYROXINE

Rappelons que pour la DT4, la LD50 est supérieure à 16 g par kg et que, de ce côté, les doses utilisées chez l'homme de 4 à 6 mg/jour sont bien loin d'être toxiques.

Nous envisagerons donc ce chapitre de la tolérance dans le sens des effets indésirables et qui pourraient nuire à la médication, et cela comparativement à son isomère lévogyre la LT4 aux doses sus-indiquées ou même moindres.

Dans notre étude, nous avons enregistré :

- de rares palpitations, transitoires, qui n'ont pas empêché la poursuite du traitement;
- une baisse de poids de 3 kg, d'ailleurs sans gravité dans un cas;
- une tachycardie légère (cas n° 9);
- une tolérance cardiaque parfaite chez un diabétique qui présentait des perturbations électro-cardiographiques (cas n° 20).

Dans l'ensemble, la tolérance au produit nous a paru grande et intéressante, d'autant plus que nous avons retrouvé des notions du même ordre dans nos lectures.

Parmi les « side-effects » les plus signalés par les différents auteurs que nous avons cités au *Tableau II*, nous avons noté :

1) AU POINT DE VUE CARDIAQUE

— Pour OWEN : 2 aggravations contre 6 améliorations sur 17 angineux coronariens.

— Une augmentation de fréquence de l'angine sur 8 cas pour COHEN et BINDELGLASS ; une sur 15 dans le cas de FROM HANSEN ; 6 sur 32 dans l'étude de C. MOSES.

— Une mort subite dans les études de A. LEMAIRE et coll.

De toute façon, tous ces auteurs sont d'accord sur la conduite particulière de la DT4 chez ces coronariens pour limiter au minimum tout risque d'aggravation : soit petites doses quotidiennes ou, mieux encore, très petites doses progressivement croissantes.

En outre, l'arrêt du médicament stoppe également l'aggravation éventuelle de ces états angineux.

D'autre part, les palpitations ont été presque unanimement citées dans quelques cas et beaucoup plus rarement des tachycardies ou parfois une arythmie, mais ces troubles étaient tous transitoires et n'avaient empêché en aucun cas la poursuite du traitement.

2) SUR LE PLAN DIGESTIF

— La chute du poids, bien que citée assez souvent, était sans gravité dans la majorité des cas — une baisse de 5 kg chez un malade de SCHNEEBERG et collaborateurs, une baisse moyenne de 3 kg chez les 12 malades de ELAINE, FELDMAN et CARTER ; quant à W.R. OWEN, il ne signale aucune baisse significative du poids chez ses malades.

— Quelques cas très rares de troubles gastro-intestinaux, type nausée ou diarrhée, ont été cités trois fois.

3) SUR LE PLAN NEUROLOGIQUE

Egalement quelques cas rares :

— de nervosité (environ cinq fois) ;

— de fatigue, de faiblesse, de vertige ou d'insomnie (très rares).

En somme, la tolérance de la D-thyroxine paraît bonne ; ses effets secondaires sont souvent transitoires et sans gravité, sauf toutefois chez les grands athéromateux où l'utilisation du médicament mérite une certaine prudence, d'autant plus systématique que le sujet atteint ou dépasse l'âge de soixante-dix ans.

CONCLUSIONS

Notre étude a montré que :

1) La DT4 comportait bien un effet métabolique conservé contrastant avec l'effet thyroïdique habituel diminué.

2) Cet effet était utilisable sur certaines hyperlipémies :

- non pas tant l'hyperlipémie essentielle et familiale — où nous n'avons obtenu aucune amélioration biologique ;
- que l'hyperlipémie commune — où nous avons relevé dans au moins 75 % des cas un abaissement moyen de 20 % sur le taux initial du cholestérol total (soit de 0,68 g/l) et de 29 % du taux initial des β -lipides.

3) Cette hyperlipémie est également combattue chez les sujets diabétiques sans nuire au contrôle de la maladie diabétique elle-même par les médicaments habituels, et, qu'en pareil cas, non pas l'âge qui ne paraissait pas proportionnellement moins élevé chez eux pour une même surcharge lipidique, mais le type même de l'athérome jouerait certainement un rôle favorable.

4) Dans les grands états d'athérome, l'usage de la DT4 doit être prudente et ne se faire qu'à petites doses progressivement croissantes.

5) Du point de vue clinique, dans l'ensemble, la tolérance est bonne ; et nous n'avons noté que de légers « side-effects » à type de tachycardie et de nervosité, d'ailleurs transitoires contre une amélioration clinique fréquente dans la plupart de nos observations où existaient des signes fonctionnels, en particulier digestifs, et où la DT4 agirait par une action métabolique sur la musculature lisse ou par une action sympathicotonique.

La D-thyroxine semble donc posséder un effet biologique assez particulier pour faire de ce médicament une arme supplémentaire et non négligeable dans une pharmacopée encore pauvre de l'hyperlipémie.

Vu, le Doyen :
CORDIER

Vu, le Président de Thèse :
G. DREYFUS

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- AMSELEM (A.). — Valeur athérogène du cholestérol libre lié aux β -lipoprotéines. (*Médecine et Laboratoire*, 1959, 9, 223-232.)
- BASTENIE (P.A.), GOOSSENS (F.), MESSIN (R.), GREGOIRE (P.E.). — Traitement de l'hypothyroïdie par la D-Thyroxine. Effet sur les lipides plasmatiques, le métabolisme et l'état cardiaque. Communication préliminaire. (*R.F. Et. Cl. Biol.*, 1961, 6 (3), 279.)
- BLATRIX (C.), CHARONNAT (S.). — Les lipoprotéines du sérum. (*Presse Médicale*, 1964, 29, 1719.)
- BOYD (G.S.), OLIVIER (M.F.). — The effect of certain thyroxine in the serum lipids in human subjects. (*J. Endocrinology*, 1960, 21, 33-43.)
- BURSTEIN (M.). — Dosage du cholestérol dans les alpha- et les bêta-lipoprotéines du sérum par une méthode basée sur la précipitation sélective des bêta-lipoprotéines. (*Path. Biol.*, 1960, 8, 1247-1249.)
- Précipitation sélective d'une fraction des lipoprotéines sériques de densité élevée par le sulfate de dextrane, en présence de chlorure de magnésium et de saccharose. (Pergamon Press, U.S.A., *Life Sciences*, 1962, 12, 739.)
- COHEN (B.M.). — The treatment of hypercholesterolemic states with sodium D-thyroxine (*Applied Therapeutics*, 1962, 4 (10), 913-918.)
- Sodium D-thyroxine therapy for hypercholesterolemia: euthyroid patients with cardiovascular diseases. (*Bulletin de la Sc. inter. de Chirurgie*, 1962, 2, 177-189.)
- COHEN (M.B.) et BINGELGLASS (I.L.). — Prolonged treatment with hypercholesterolemia with thyroid analogues in patients with coronary artery disease. (*Circulation*, 1960, 22, 677.)
- Sodium D-thyroxine in the therapy of hypercholesterolemia. (*Clinical Med.*, 1960, 7, 1781.)
- Traitement de longue durée de l'hypercholestérolémie par la dextrothyroxine de sodium. (*Méd. et Hyg.*, 1961, 19, 464-465.)
- COTTET (J.). — Lipides du sérum et athérosclérose. (*Path. Biol.*, 1959, 7, 2113-2118.)
- DALLOCCIO (M.), CROCKETT (R.), BROUSTET (J.P.), BESSE (P.), OUATTARA (K.),

- BRICAUD (H.), BROUSTET (P.). — Intérêt du dosage du cholestérol lié aux β -lipoprotéines chez les athéroscléreux. (*Arch. Mal. du Cœur et des Vaisseaux*, 1963, suppl. n° 3 de la *Revue de l'Athérosclérose*.)
- DAVIS (O.), SLOAN (N.), BECK, BERGAL (M.). — Quelques observations sur les relations existant entre l'athérosclérose, l'hyperlipémie et la D-thyroxine (= dethyrona). (*Méd. et Hyg.*, 1961, 19, 455-458.)
- DUFAULT (C.), TREMBLAY (G.), NOWACZYNSKI (W.), GENEST (J.). — L'action de la D-thyroxine et de l'androstérone sur le cholestérol sérique et les facteurs de la coagulation chez les athéroscléreux. (*Méd. et Hyg.*, 1962, 545, 307.)
- EISALO (A.), AHRENBERG, NIKKILA (E.A.). — Treatment of hyperlipidemia with D-thyroxine. (*Acta Med. Scand.*, 1963, 173, 639-645.)
- ELAINE (B.), FELDMAN, CARTER (A.C.). — Reduction of serum triglycerides in patients treated with sodium D-thyroxine. (*Metabolism*, 1963, 12 (12), 1132-1140.)
- ENGELBERG (H.). — Effect of sodium D-thyroxin on serum cholesterol and low density lipoproteins in man. (*Geriatrics*, 1962, 17, 711-714.)
- FRENCH (R.M.), CORNISH (A.L.), SELBY (H.B.). — D-thyroxine and hypercholesterolemia ; a clinical study. (*J. Chronic. Dis.*, 1963, 16, 239-247.)
- GENNES (J.L. DE) et POLONOWSKI (J.). — Les lipoprotéines sériques ; techniques de fractionnement. (*Rev. Franç. Etud. Clin. et Biol.*, 1958, 3, 275-288.)
- GILL (R.J.), FRAZER (R.). — Le rôle de la D-thyroxine de sodium dans la réduction de l'hypercholestérolémie. (*Méd. et Hyg.*, 1961, 19, 463.)
- FROM HANSEN (P.). — The effect of diet, D-thyroxine and atomid on serum cholesterol and triglycerides in man. (*J. Ather. Res.*, 1963, 3, 584-590.)
- HOEFLMAYR (J.). — Ueber D-thyroxine und seinen Einfluss auf den Serum-Cholesterin spiegel und die beta-Lipoproteide. (*Praxis*, 1963, (8), 193-195.)
- HOOBLE (S.), CALDWELL (C.) and BEIERWALTES (W.H.). — D-thyroxin in the treatment of hypercholesterolemia. (*Symposium on Sodium D-Thyroxin*, Chicago, Ill., 1959.)
- IRVING (D.W.), JOFFE (H.), CORDAY (E.). — Le traitement des états d'hypercholestérolémie par des dérivés thyroïdiens. (*Méd. et Hyg.*, 1961, 19, 460-461.)
- JEPSON (E.M.). — Long term trial of D-thyroxine in hypercholesterolemia. (*Brit. Med. Journal*, 1963, 5343, 1446-1449.)
- KAPPERT (A.). — Expériences cliniques faites avec la D-thyroxine dans l'hypercholestérolémie. (*Méd. et Hyg.*, 1964, 633, 252.)
- LEMAIRE (A.) et coll. — Effets de la D-thyroxine et la tétraiodopropionique acide. (*Journées d'Endocrinologie de La Pitié*, 1964, à paraître.)

- LEVERE (A.H.), BOZIAN (R.C.), CRAFT (G.), JACKSON (R.S.) et WILKINSON (C.F.). — The sitosterols: variability of serum cholesterol levels and difficulty of evaluating decholesterolizing agents. (*Metabolism*, 1958, 7, 338.)
- LOOSE (F. DE), BEKAERT (J.). — Deux analogues de la thyroxine. (*Ann. End.*, 1963, 24 (4), 733-736.)
- MENDENHALL (C.L.), MORTIAUX (A.). — The effects of sodium D-thyroxin on lipid metabolism in primary biliary cirrhosis. (*Gastroenterology*, 1962, 42 (4), 411.)
- MORGAN (R.), GRACE (W.J.). — Effect of D-thyroxine on serum cholesterol. (*Current. Ther. Research*, 1962, 4 (6), 297-300.)
- CAMPBELL MOSES. — Pharmacology of drugs used in control of hypercholesterolemia. (*Angiology*, 1962, 13 (2), 59-68.)
- MOSES (C.), JABLONSKI (J.R.), SUNDER (J.H.), KATZ (L.B.). — The use of sodium D-thyroxin in patients with angina pectoris. (*Amer. J. Med. Sci.*, 1962, 244, 731-735.)
- OLIVER (M.F.), BOYD (G.S.). — Reduction of serum-cholesterol by D-thyroxine in men with coronary disease. (*Lancet*, 1961, 1, 783-786.)
- OWEN (W.R.). — Effet de la dextro-thyroxine de sodium sur le cholestérol sérique chez l'homme. (*Méd. et Hyg.*, 1961, 19, 462-463.)
- OWEN (W.R.), NEELY (W.B.), OWEN (J.C.), HOUSTON. — Effect of sodium D-thyroxine on serum cholesterol in man. (*J.A.M.A.*, 1962, 178 (10), 172 ou 1036.)
- ROBINSON (R.W.), LE BEAU (R.J.). — D-thyroxine as a cholesterol lowering agent in patients with angina pectoris. (*Circulation*, 1963, 28 (4), 531-535.)
- NORMAN SCHNEEBERG (G.), HERMAN (E.), MENDUKE (H.), ALTSCHULER (N.K.). — Reduction of serum cholesterol by sodium D-thyroxine in euthyroid subjects. (*Annals of Inter. Med.*, 1962, 56 (2), 265-275.)
- SEARCY (R.C.), CARLUCCI (J.S.), BERGQUIST (L.M.). — Hypolipemic effects of D-thyroxine therapy patients. (*Circulation*, 1961, 24, 1103.)
- SEARCY (R.L.), CARLUCCI (J.S.), CROLL (V.P.), BERGQUIST (L.M.). — Hypolipoproteinemic effects of short-term sodium D-thyroxine therapy. (*J. Atheroscler. Res.*, 1961, 1, 247-250.)
- SEARCY (R.L.), CRAIG (R.G.), GIDDINGS (J.A.), BERGQUIST (L.D.). — Treatment of hyperlipemic diabetic patients. Effects of D-thyroxine. (*Calif. Med.*, 1963, 99, 12-14.)
- SHIPLEY (R.E.), PFEIFFER (R.R.), MARSH (M.M.) et ANDERSON (R.C.). — Sitosterol feeding: chronic animal and clinical toxicology and tissue analysis. (*Circulation Research*, 1958, 6, 373.)

- SCHILAIRAC (A.), CAHN (J.), BARON (J.). — Action protectrice de la D-thyroxine sur les troubles de la vascularisation oculaire provoqués chez le lapin par une hyperlipémie hypercholestérolémique expérimentale. (*C.R. Soc. Biol.*, 1963, 157 (3), 514-516.)
- SCHILAIRAC (A.), BÉRONIET (R.), CAHN (J.) et AYMARO (N.). — Du processus dyslipémique dans ses rapports avec l'athérosclérose sur certains de ses aspects biochimiques. Essais de traitement par la D-thyroxine. (*Presse Médicale*, 1964, 32, 1897.)
- STARR (P.). — Comparative clinical and biochemical effects of the dextro and levo-isomers of thyroxine. (*Arch. Int. Med.*, 1958, 101, 722.)
- Sodium D-thyroxine. (*Clin. Pharmacol. et Thér.*, 1960, 1, 716.)
- Reduction of serum cholesterol by sodium dextro-thyroxine. (*Symposium on Sodium Dextro-Thyroxine* (Paper n° 8), Chicago, December 5, 1959, 49-56. Abstracted by D. Kritchevsky.)
- STRISOWER (B.), GORMAN (J.W.), GALKONT (E.F.), ALMADA (A.A.), SIMON (A.). — Effect of thyroid extract on serum lipoproteins and serum cholesterol. (*Metabolism*, 1954, 3, 218.)
- STRISOWER (B.), GORMAN (J.W.), GALKONT (E.F.), AUBINGER (J.M.), PORTEAU (J.) et GRIVICH (P.). — Long term effect of dried thyroid on serum lipoprotein and serum cholesterol levels. (*Lancet*, 1957, 272, 120.)
- TAPLEY (D.F.). — Distribution of thyroxine analogues in tissues. (*In Conference on Derivatives and Isomers of Thyroid Hormones*, University of Pennsylvania, M.L. Sacchs ed., School of Medicine, 1960.)
- TARASOVA (L.S.). — Répartition du cholestérol dans les fractions protéiniques du sérum sanguin chez les malades atteints d'athérosclérose. (*Vopr. Med. Khimii*, mai-juin 1957, 3, 177-182.)
- WINTERS (W.L.), SOLOFF (L.A.). — Observations on sodium D-thyroxine as a hypocholesteremic agent in persons with hypercholesteremic heart disease. (*Am. J. Med. Sci.*, 1962, 243 (4), 458.)

